

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932 - 1933 — N° 69

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE
EXPÉRIMENTALE ET DE BACTÉRIOLOGIE

===== PROFESSEUR F. ARLOING =====

ÉTUDE DU TEMPS DE DÉSINTÉGRATION PAR HYDROLYSE DE QUELQUES MICROBES

Essai d'application clinique des désintégrats
au diagnostic de certaines maladies

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 4 Décembre 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Roger MICHAUX

né le 2 Avril 1909, à La Guépie-St-Martin (Tarn)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie



IMPRIMERIE I. L.
46, rue de l'Université,
LYON

1933

Etude du temps de désintégration par hydrolyse de quelques microbes

**Essai d'application clinique des désintégrats
au diagnostic de certaines maladies**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554202_0045

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1932 - 1933 — N° 69

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE MÉDECINE
EXPÉRIMENTALE ET DE BACTÉRIOLOGIE

===== PROFESSEUR F. ARLOING =====

ÉTUDE DU TEMPS DE DÉSINTÉGRATION PAR HYDROLYSE DE QUELQUES MICROBES

Essai d'application clinique des désintégrats
au diagnostic de certaines maladies

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 4 Décembre 1933

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Roger MICHAUX

né le 2 Avril 1909, à La Guépie-St-Martin (Tarn)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Bactériologie



IMPRIMERIE I. L.

46, rue de l'Université,
LYON

1933

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM CAZENEUVE, ROQUE, L'ANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET, DOYON.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	HERMANN
Pathologie et Thérapeutiques générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée, et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie	MM. CONDAÏMIN
Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie	NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale	MM. TAVERNIER
Stomatologie	PONT

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOURT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT- RAVAUT
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	MALMEJAC
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, *Président* ; MANCEAU, *Assesseur* ;
MM. CHALIER J. et DUFOURT, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MA PETITE SŒUR

A Elle, je dédie ce travail.

Elle y verra le gage que je lui
rends au centuple toute la douce
affection dont elle m'a toujours en-
touré.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND'ONCLE
LE MÉDECIN-COMMANDANT JUSTIN MARTY

Mort pour la France.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PERE

Il sera notre modèle dans la vie.

A MON PERE ET A MA MERE

Ils ne trouveront dans ce modeste travail qu'un bien faible témoignage de ma reconnaissance sans bornes. Mais que mon amour filial soit la récompense des immenses sacrifices qu'ils ont dû s'imposer pour moi.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. DUFOURT

Médecin des Hôpitaux.

Nous serons heureux s'il peut voir ici la preuve que nous avons tout fait pour mériter la confiance qu'il nous accorda en nous confiant le sujet de notre thèse.

Nous avons trouvé en lui le plus complaisant des maîtres, il a corrigé nos erreurs avec une patience qui nous émerveille. Nous ne saurions trop lui dire toute notre gratitude et l'assurer de notre dévouement le plus complet.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

*Professeur de Bactériologie et de Médecine expérimentale
à la Faculté de Médecine de Lyon.*

Travailler sous sa direction fut un plaisir et l'accueil amical qu'il nous a toujours réservé sera le meilleur souvenir de cinq années d'études. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour les conseils si éclairés qu'il nous a tant de fois prodigués et pour le grand honneur qu'il nous a fait en présidant notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

*Professeur de Botanique et de Matière médicale
à la Faculté de Lyon*

Pharmacien-commandant

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce.

Nous espérons qu'il trouvera dans ce modeste travail la preuve que nous n'avons jamais failli à la confiance qu'il nous a accordée.

Honoré au plus haut point par sa présence dans notre jury de thèse, nous lui adressons nos plus sincères remerciements et nos plus respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER

Médecin des Hôpitaux.

Respectueux hommages.

A MONSIEUR LE PHARMACIEN CAPITAINE REY

Licencié ès-sciences

Chimiste des Hôpitaux militaires.

Qu'il reçoive ici les marques de
notre plus sincère reconnaissance
pour la sympathie qu'il nous té-
moigna dès notre arrivée à l'Ecole.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. ETIENNE-MARTIN

Licencié ès-sciences physiques

Interne des Hôpitaux

Assitant à la Faculté de Médecine.

Nous ne le remercierons jamais
assez de ce qu'il a fait pour nous.
Non seulement il mit à notre en-
tière disposition ses vastes connais-
sances, mais bien souvent il nous
consacra le meilleur de son temps.

A MES ANCIENS MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

DE LA FACULTÉ DE TOULOUSE

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

DE LA FACULTÉ DE LYON

INTRODUCTION

Monsieur le Docteur A. Dufourt a bien voulu nous confier un travail en vue de la soutenance de notre thèse de Doctorat, il nous a dirigé vers un sujet particulièrement nouveau suggéré par les expériences qu'il avait faites en collaboration avec Monsieur le Professeur F. Arloing et le Docteur Pierre Etienne-Martin, sur la spécificité des ultrapeptones issues de microbes. Il nous a demandé de rechercher le temps de désintégration de différents microbes et de voir ensuite si les ultrapeptones obtenues nous donneraient des réactions spécifiques.

Sujet entièrement nouveau basé sur les expériences exécutées à Gênes, par les auteurs Italiens Sivori, Rebaudi et Menniti, en même temps que sur une conception nouvelle des phénomènes de défense de l'organisme. Conception déjà entrevue par de rares auteurs, mise au point par les auteurs Italiens et décrite par le Docteur Pierre Etienne-Martin dans sa thèse de Doctorat sur « Les diastases de défense » (1).

(1) P. Etienne MARTIN. — Les diastases de défense. — Doin, édit.

Pour donner une certaine unité à notre travail, nous allons rappeler les principes de cette théorie.

Quand une substance organique étrangère quelconque pénètre dans l'organisme, celui-ci met immédiatement en action ses organes de défense et développe un produit appelé anticorps, qui se fixant sur la substance étrangère appelée antigène, la réduit à l'état de corps non toxiques et éliminables.

Prenons comme exemple d'antigène un germe quelconque. Nous savons que ce microbe sera d'abord agglutiné, puis précipité ou floculé, c'est-à-dire que son protoplasma perdra l'état colloïdal. On admet que ces différents phénomènes sont dus à des substances spéciales appelées agglutinines, précipitines, lysines.

Le microbe étant agglutiné et floculé, un troisième phénomène très important intervient, c'est la digestion de la substance étrangère, du microbe dans cet exemple. Cette digestion s'accomplit grâce à des diastases spéciales que le Docteur P. Etienne-Martin confond avec les précipitines et les agglutinines, prêtant à un anticorps unique toutes ces fonctions.

Dans tous les cas, pour que la digestion se produise, il est nécessaire que le microbe soit agglutiné, puis précipité, car *une protéine non floculée ne sera jamais digérée*. Ceci est maintenant bien établi, et si un des trois stades manque, c'est qu'il passe inaperçu, mais il s'est accompli malgré tout. C'est cette soi-disant absence d'un stade qui a fait croire pendant longtemps que la digestion était seule nécessaire d'emblée à la destruction du germe.

Cette théorie de la digestion, pressentie depuis très

longtemps avait été mise en évidence par Abderhalden qui avait réussi à prouver la formation d'acides aminés en faisant agir ensemble diastase et antigène. Mais vu les résultats defectueux qu'il obtint, lui-même douta de sa théorie.

Plusieurs années après, Sivori comprit que pour mettre en évidence ces phénomènes de digestion, il ne fallait pas faire agir la diastase sur la protéine elle-même dont la digestion est difficile, mais qu'il fallait prendre comme antigène une protéine dégradée par une hydrolyse préalable, jusqu'au stade d'ultrapeptone, et conservant à ce stade plus simple, ses caractères spécifiques ainsi qu'il l'avait démontré.

C'est en partant de ce principe que MM. F. Arloing, A. Dufourt, P. Etienne-Martin ont été amenés à rechercher la spécificité des ultrapeptones obtenues en partant de cultures pures de microbes, en particulier de bacilles de Koch et de bacilles d'Eberth.

M. le Docteur A. Dufourt nous proposa la même étude appliquée au staphylocoque, au streptocoque, au pneumocoque, à l'entérocoque. En même temps nous devons rechercher le temps nécessaire à la désintégration de chaque microbe jusqu'au stade d'ultrapeptone. C'est alors que nous avons pu faire une constatation d'importance semble-t-il capitale : nous avons remarqué une corrélation frappante entre le pouvoir pathogène d'un germe, son temps de désintégration, sa constitution histo-chimique et notamment la présence de métachromatine.

Malheureusement nous n'avons pu acquérir que des notions très imparfaites sur la constitution chi-

mique des microbes, c'est un sujet qui n'a guère été étudié que pour le bacille de Koch et la capsule de quelques germes, Aussi sommes-nous réduits à de trop nombreuses hypothèses.

Etayer ces constatations, montrer ce parallélisme avec les raisons qui le justifient plus ou moins bien, tel sera l'objet de la première partie de notre travail, qui comprendra en outre une étude de la technique de la désintégration. Du reste nous ne ferons que résumer ce qui a été dit à ce sujet dans la thèse du Docteur P. Etienne-Martin, nous contentant de préciser quelques détails relatifs à la méthode adoptée par nous pour cultiver et traiter les microbes.

Dans la deuxième partie, nous étudierons la spécificité des ultrapeptones provenant de la digestion des bactéries et nous essayerons d'en tirer une application clinique pratique.

PREMIÈRE PARTIE

Désintégration des microbes

Nous décrirons la méthode utilisée par le Docteur P. Etienne-Martin dans ses travaux et qu'il a empruntée à Sivori, Rebaudi et Menniti. Ces auteurs ont employé pour hydrolyser les protéines jusqu'à l'état d'ultrapeptones, soit la digestion chlorhydro-peptique, soit l'attaque au moyen de la monobromacétone. Cette dernière méthode est la seule dont nous nous soyons servi.

1° TECHNIQUE DE LA DESINTEGRATION

OBTENTION DES CULTURES A DÉSINTÉGRER :

Le microbe est cultivé en grande quantité et recueilli soit par grattage si on l'aensemencé sur gélose, soit par centrifugation s'il a poussé en bouillon. Dans ce dernier cas, il faut avoir soin d'éliminer toute trace de bouillon en lavant le culot plusieurs fois de suite dans du sérum physiologique.

Le microbe est ensuite étalé en une mince couche dans un récipient de verre. Dans un deuxième récipient à large ouverture on met la monobromacétone en quantité voulue et le tout est recouvert d'une cloche dont la fermeture est hermétique. Les vapeurs de monobromacétone remplissent la cloche et se décomposent en donnant naissance à du brome libre qui a la propriété d'hydrolyser les protéines. (On pourrait exécuter ce temps en utilisant la digestion chlorhydro-pepsique.)

On laisse l'hydrolyse se produire pendant un temps variant avec chaque microbe, jusqu'à ce que la protéine bactérienne ait été ramenée au stade d'ultra-peptones. Pour arrêter la digestion, il suffit d'enlever la cloche sous laquelle sont accumulées les vapeurs bromées, et de laisser la préparation vingt-quatre heures à l'air libre. On stabilise le désintégrat en reprenant la substance par l'eau et en portant le mélange à la température 80°, au bain-marie. On filtre et on aboutit à la liqueur primitive qu'il s'agit de ramener à un pH convenable.

ALCALINISATION DE LA LIQUEUR PRIMITIVE.

C'est un *temps excessivement important* pour les essais que nous allons pratiquer. Il faut avoir un liquide dont le pH soit voisin de celui du sang, c'est-à-dire de 7,3 ou 7,4. En général, il faut alcaliniser.

Technique. — Trois procédés s'offrent à nous :

1° *Procédé au papier de tournesol* : le papier de tournesol ordinaire n'ayant pas une sensibilité suffisante, Sivori après de nombreux essais s'est arrêté à la formule suivante :

Teinture de tournesol ..	5 cc.
SO ² H ² N/10	22 cc. (pH = 1,3.)
Eau	8 cc.
Papier filtre	Vera Tedesca N° 597.

On prépare ainsi un grand nombre d'index qui permettront de faire des essais répétés.

Lorsque l'index passe de la teinte rouge à la teinte azur, on peut être certain que le pH est de 7,3.

Cependant ce procédé est sujet à des variations d'interprétation personnelle assez considérables. Il faut une grande expérience, avec des points de comparaison pour arriver à saisir la teinte azur opportune.

2° *Procédé microcolorimétrique*. — Il consiste à mettre en présence une minuscule goutte de l'antigène avec une goutte équivalente de rouge de phénol. La coloration doit passer du jaune picrique au brun brique, couleur équivalente à un pH de 7,3. Avec un peu de pratique, on arrive rapidement à saisir la couleur optimum.

C'est le procédé que nous avons toujours employé.

3° *Procédé électrométrique*. — Il peut servir de moyen de comparaison pour saisir les colorations optimum, dont nous parlions précédemment, pour arriver, par des méthodes simples, à alcaliniser la liqueur primitive avec une grande précision.

2° ETUDE DE LA LIQUEUR PRIMITIVE

Elle repose sur l'étude de la réaction au biuret et de la réaction à la ninhydrine. La première caractérise les albumoses, les peptones ; la deuxième, les acides aminés.

Le stade d'ultrapeptones, c'est-à-dire le point de désintégration est atteint, quand :

la réaction au biuret est positive avec 0 cc. 1 de liqueur primitive.

la réaction à la ninhydrine est positive avec 0 cc. 5 de liqueur primitive.

En général, il faut désintégrer plusieurs lots du même microbe, en tâtonnant sur le nombre d'heures d'exposition au brome, pour trouver le point de désintégration qui correspond au rapport donné.

3° TITRAGE DU DESINTEGRAT

Tous nos tests ont été titrés en unités peptoniques dont voici la définition : *l'unité peptonique est la plus petite quantité de liqueur primitive capable de donner une réaction du biuret visible à l'œil nu.*

Au cours de nos intradermo-réactions, nous avons été amenés à titrer notre antigène à 10 unités peptoniques par centimètre cube. Or l'intradermo-réaction demandant environ 3/10^e de centimètre cube, l'injection était donc de 3 unités peptoniques.

Etude du temps de désintégration des microbes

Avant de commencer cette étude, nous tenons à dire que la méthode de désintégration a été exécutée dans ses différents temps et pour tous les microbes étudiés, avec une similitude absolue. Tous ont été réduits à l'état d'ultrapeptones, à côté desquelles se trouvaient, en proportion à peu près identique, des traces de peptones et d'acides aminés.

Voici un tableau dans lequel sont indiqués les nombres d'heures nécessités pour amener les différents germes au stade d'ultrapeptones :

Bacille de Koch	90 heures	
Pneumocoque II	60	—
Gonocoque	48	—
Bacille de Loeffler.....	48	—
Streptocoque	48	—
Bacille d'Eberth	36	—
Staphylocoque blanc	20	—
Staphylocoque doré.....	20	—
Bacille d'Hoffmann	16	—
Entérocoque	16	—
Acido résistant banal	15	—
Colibacille	15	—
Pneumobacille de Friedlander	15	—

Recherchant une explication à cette variabilité du temps de désintégration, nous avons été amenés à faire un certain nombre de rapprochements entre :

Le temps de désintégration, le pouvoir pathogène et la vie saprophytique des microbes

COMPARAISON ENTRE LE TEMPS DE DESINTEGRATION ET LE POUVOIR PATHOGENE

On est tout de suite frappé par le fait que les germes, que la clinique nous montre comme les plus dangereux ont un temps de désintégration élevé par rapport à ceux qui semblent vivre le plus souvent à l'état de saprophytes.

Dès le début, en effet, nous avons remarqué que le bacille de Koch possédait un temps de désintégration très long, le plus long parmi les germes étudiés. Par contre, un acido résistant banal se classait en bas de l'échelle, avec un temps de 15 heures.

Désirant généraliser, si possible cette constatation, nous traitons le bacille d'Eberth. Après plusieurs essais, nous trouvons qu'il faut 36 heures pour le dégrader jusqu'au stade d'ultrapeptone. La même expérience nous permettait de classer le colibacille à côté de l'acido résistant banal.

Une troisième expérience porta sur le bacille de Loeffler et le bacille d'Hoffmann. Le premier vint prendre place au-dessus du bacille d'Eberth avec 48 heures ; le deuxième, dénué de pouvoir pathogène,

se rangea avec le colibacille et l'acido résistant banal.

Ces trois expériences semblaient devoir nous donner raison en comparant pouvoir pathogène et temps de désintégration. Pour le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque et l'entérocoque, on découvre certaines irrégularités au parallélisme que nous venons de mettre en évidence. En effet, si le pneumocoque se classe deuxième dans notre tableau, le streptocoque possède le même temps désintégration que le gonocoque et le bacille de Loeffler ; quant au staphylocoque et à l'entérocoque, ils ont un temps de désintégration très court. Ce sont cependant des germes doués souvent d'un pouvoir pathogène élevé.

Nous avons désintégré un staphylocoque provenant d'une souche virulente isolée du pus d'un anthrax (un lapin inoculé dans les veines avec 1/10^e de centimètre cube de culture pure en bouillon, de 24 heures, mourut en 13 jours avec des abcès métastatiques épars dans les viscères), et un deuxième, pris sur une très vieille souche du laboratoire, que l'inoculation au lapin avait montré dénué de pouvoir pathogène. En réalisant cette expérience, nous désirions savoir si un microbe passant par une phase de virulence modifiait le temps de désintégration qui le caractérise. Nous ne trouvâmes aucune différence entre ces deux germes.

La même constatation a été faite en désintégrant un staphylocoque blanc de la peau ; il fallut 20 heures, comme pour le staphylocoque doré.

Les germes qui ont été le plus rapidement désintégrés sont le colibacille, le pseudo-diphthérique d'Hoff-

mann, un acido-résistant et le pneumobacille de Friedlander.

Il est très remarquable de voir une aussi grande différence entre le colibacille (15 heures) et le bacille d'Eberth (36 heures). Pourtant la structure histologique de ces germes paraît grossièrement identique. Les différences énormes des temps de désintégration montrent bien qu'il n'en est rien. La digestion des protéines du bacille d'Eberth est plus de deux fois plus longue que celle du coli.

Aussi curieuses sont les différences de temps de désintégration qui séparent le bacille diphtérique du bacille pseudo-diphtérique.

Comme le dit très justement Ch. Nicolle, cette appellation de « pseudo » est absurde. Et il ajoute, parlant des pseudo : « Ces microbes ne singent pas un parent noble. C'est nous qui les rapprochons pour la commodité des classifications, du type le plus représentatif ou le plus anciennement connu. »

L'acido-résistant que nous avons désintégré a été isolé par culture du sang sur milieu de Lœwenstein. Il pousse en 48 heures en donnant de belles cultures pigmentées en jaune orangé. Il n'est pas pathogène pour les animaux de laboratoire.

Hypothèses susceptibles d'expliquer les différences dans le temps de désintégration propre à chaque microbe

Les différences dans le temps nécessaire pour désintégrer chaque espèce de microbe sont considérables. Elles varient entre 15 heures et 90 heures. Nous est-il possible de les interpréter ?

Trois idées directrices nous ont permis de nous orienter, mais nous ne pouvons proposer que des hypothèses, impossibles à vérifier dans l'état actuel des connaissances que l'on possède sur les bactéries.

En premier lieu, nous avons cherché un effet de la structure histologique (en particulier de la présence d'une capsule) sur la durée de la réaction nécessaire pour désintégrer convenablement chaque microbe. Nous avons cru y trouver ensuite une conséquence de la résistance qu'offre à la destruction la métachromatine.

Enfin, n'ayant pu voir une explication raisonnable dans la structure histologique et dans la présence de métachromatine, nous penchons vers une hypothèse d'ordre purement chimique.

1° LE TEMPS DE DESINTEGRATION D'UN MICROBE EST-IL LIE A SA STRUCTURE HISTOLOGIQUE

La structure histologique des bactéries est encore très mal connue ; on ne possède pas de données précises sur leur membrane, sur les éléments figurés du protoplasma ; seules quelques données sur la nature chimique et physique des capsules de certaines d'entre elles sont certaines.

Quelques auteurs ont pu mettre en évidence, par des recherches d'ordre purement chimique, de la cellulose, ou plus exactement un corps analogue à la cellulose chez le bacille de Koch. Marpmann et Baudran pensent que la membrane de ce germe est de nature cellulosique. D'autres auteurs prétendent qu'elle est formée par une condensation de lipoïdes, corps qui imprègnent le protoplasma tout entier, ainsi que les grains métachromatiques de ce germe.

Faut-il voir dans la présence de cette membrane lipoïdique ou cellulosique (la question n'est pas tranchée) l'explication de la résistance particulière qu'offre le bacille de Koch à l'hydrolyse ? Nous ne pouvons le dire, car ces données elles-mêmes ne sont que des hypothèses. De plus, nous ignorons si une telle structure se retrouve chez l'acido-résistant banal que nous avons désintégré et chez les autres bactéries.

Pour le pneumocoque, nous possédons quelques données plus précises quant à la capsule tout au moins. On sait qu'elle n'apparaît que lorsque le microbe a poussé sur des milieux riches en albumines,

ou quand il s'est développé dans un organisme animal.

On sait aussi que cette capsule contient des glucides spécifiques et que, pour le pneumocoque II en particulier, ce glucide est un polysaccharide se composant surtout d'unités de glucose, libre d'azote, légèrement acide, avec le pouvoir rotatoire droit de 74° (1).

Mais, est-ce que ces glucides se retrouvent dans la capsule du pneumobacille de Friedlander, dans celle de l'entérocoque ? Nous ne le savons pas.

Donc, si nous ne pouvons affirmer que la présence de glucides dans la capsule du pneumocoque influe sur le temps de désintégration de ce germe, nous pouvons avancer que l'existence de cette capsule n'est pas une raison suffisante pour l'expliquer, puisque le pneumobacille et l'entérocoque, microbes encapsulés, sont désintégrés en 15 ou 16 heures, alors que le pneumocoque II en exige 60.

Ne connaissant rien de plus sur la structure histologique des bactéries, nous ne pouvons pas dire que cette structure influe sur le temps de désintégration.

(1) VELLUZ. — Glucides et spécificité microbienne. — *Journal de Pharmacie et Chimie*, 1^{er} août 1933.

(1) OSWALD T. AVERY et MICHAEL HEIDELBERGER. — Immunological relationships of cell constituents of pneumococcus. — *Bulletin Institut Pasteur*, 15 janvier 1926.

2° LE TEMPS DE DESINTEGRATION D'UN MICROBE EST-IL LIE A LA PRESENCE DE METACHROMATINE

Quand on détruit, par un agent chimique, un corps microbien possédant des granulations métachromatiques, l'élément qui résiste le plus longtemps à la destruction est précisément ce corpuscule. (Du reste, la lyse du bacille de Koch libère les grains métachromatiques contenus dans son cytoplasme.)

Les auteurs qui se sont occupés de cette question sont actuellement d'accord sur la nature nucléo-protéinique du corpuscule métachromatique.

Or l'hydrolyse des nucléo-protéides, pour les scinder en leurs constituants (corps puriques, bases pyrimidiques, hydrates de carbone et protéine qui seront ultérieurement amenées à l'état d'acides aminés), est plus lente et plus difficile que celle des protéines simples.

Nous avons songé un instant à chercher, dans la présence ou l'absence de métachromatine dans le protoplasma des microbes, les différences de temps de désintégration observées. Mais la correspondance n'existe pas ; le bacille de Koch et le bacille de Loeffler, qui demandent un long temps de désintégration, contiennent de la métachromatine ou un corps sensiblement identique. Mais le colibacille en contient également, et il a un temps très court.

C'est devant ce nouvel échec que nous avons été contraints de rechercher dans une différence de constitution chimique la cause de cette irrégularité dans le temps de désintégration.

3° LE TEMPS DE DESINTEGRATION EST-IL LIE A LA CONSTITUTION CHIMIQUE DU PROTOPLASMA

La notion qui nous paraît la plus intéressante et sur laquelle nous ne pouvons nous arrêter à cause de l'inconnu qui l'entoure, est la constitution chimique exacte des microbes.

L'analyse du bacille de Koch seule a été pratiquée sur de grandes masses de microbes. On a défini à peu près exactement la proportion de lipoides et de protéines qu'il contient :

Graisses et lipoides : 38 % du poids des bacilles bruts secs ;
Albuminoïdes : 1,20 % du poids des bacilles bruts secs ;
Acides aminés : 4,15 % du poids des bacilles bruts secs.

Mais cette étude n'a pas été faite pour les autres microbes. Aussi nous avançons, sans conviction certaine, ce qui nous semble le plus logique.

La durée de la désintégration dépend en grande partie de la proportion des différents constituants (lipoides, protéines, polysaccharides), de la manière dont ils se combinent pour donner des corps plus ou moins complexes.

Les lipoides, plus résistants à l'attaque bromée, masquent souvent les protéines et les font échapper à l'hydrolyse immédiate.

Nous savons d'autre part que certaines liaisons entre les acides aminés entrant dans la composition des protéines amènent un retard à la digestion chlorhydrique.

Personnellement, nous pensons que toutes ces raisons d'ordre chimique peuvent expliquer un temps de désintégration propre à chaque microbe. Mais nous ne croyons pas qu'il n'y ait que celles-là.

Pour nous, la présence d'une membrane serait susceptible de justifier la première place qu'occupe le bacille de Koch dans notre tableau. De même, une composition particulière de la capsule du pneumocoque II pourrait expliquer la présence de ce germe juste au-dessous du bacille de Koch, loin de l'entérocoque et du pneumobacille de Friedlander.

Enfin, la métachromatine jouerait aussi son rôle dans la désintégration, mais sans pouvoir l'affirmer cependant.

CONCLUSIONS

1° La désintégration des microbes par l'hydrolyse montre que chaque bactérie demande un temps de digestion qui lui est propre pour amener ses protéines au stade d'ultrapeptones.

2° Les bactéries pathogènes étudiées se classent suivant leur résistance à l'hydrolyse. Dans ce classement, le bacille de Koch, le pneumocoque, le gonocoque, le streptocoque, le bacille de Lœffler, le bacille d'Eberth ont le temps de désintégration le plus long ; le staphylocoque, l'entérocoque, le bacille d'Hoffmann, le colibacille, un acido-résistant banal et le pneumobacille de Friedlander viennent ensuite avec un temps très court.

Il est à noter spécialement que le bacille d'Hoffmann et l'acido-résistant banal se classent dans le bas de l'échelle par rapport au bacille de Koch et au bacille de Lœffler.

3° Les microbes, obligés de vivre strictement en parasites de l'homme ou des animaux, ont un temps de désintégration plus long que ceux qui peuvent vivre en saprophytes dans le milieu extérieur.

4° Les différences de structure histochimique semblent la base essentielle de cette résistance variable à l'hydrolyse, mais nous en ignorons encore les modalités.

DEUXIEME PARTIE

Essais cliniques d'intradermo-réactions aux ultrapeptones

Il était tentant de rechercher si les désintégrats de microbes amenés au stade d'ultrapeptones pouvaient être utilisés en intradermo-réactions. Y avait-il là un moyen de contrôler l'état d'allergie des sujets atteints d'une infection causée par l'un ou l'autre de ces germes ? Pouvait-on obtenir quelques indications concernant l'immunité ou la sensibilisation ?

Nous n'avons pu étudier que les désintégrats de staphylocoques et de streptocoques.

La recherche des réactions de spécificité avec des ultrapeptones est basée sur le fait maintenant bien établi que ces produits de désintégration conservent les caractères spécifiques caractérisant la substance initiale, et déterminent la formation d'anticorps.

Cette conception est établie sur de nombreuses expériences exécutées dans le laboratoire du Profes-

seur Sivori et par de nombreux auteurs utilisant des désintégrats d'organes divers. Toute cette expérimentation est décrite en détail dans la thèse du Docteur P. Etienne-Martin, à propos des expériences réalisées par MM. F. Arloing, A. Dufourt, P. Etienne-Martin, avec des désintégrats de bacilles de Koch et de bacilles d'Eberth.

Résumons maintenant les résultats obtenus par ces derniers auteurs.

1° *Cuti-réaction avec le désintégrat de bacilles de Koch.* — La correspondance avec les intradermo-réactions à la tuberculine existe, mais elle n'est pas complète. En effet, certains enfants présentent une tuberculino-réaction positive, alors que la cuti-réaction aux désintégrats est négative. Peut-être faut-il attribuer cette différence à la présence de bouillon de culture non éliminé au cours de la préparation de la tuberculine.

2° *Intradermo-réactions aux désintégrats de bacilles d'Eberth.* — Les typhiques ont toujours réagi avec une intensité plus ou moins grande. Les sujets sains ont toujours eu des réactions négatives. Chez les sujets vaccinés, ce fut variable avec le temps qui séparait de la vaccination.

3° *Essais de vaccination avec des protéines dégradées.* — Les protéines dégradées possèdent encore un pouvoir vaccinant, mais d'autant plus atténué que la désintégration a été plus poussée (expériences de MM. F. Arloing, A. Dufourt, P. Etienne-Martin, sur le colibacille et le pneumobacille).

Technique de l'intradermo-réaction

Différentes réactions observées

Pour mettre en évidence les phénomènes de défense de l'organisme vis-à-vis de l'antigène donné, nous avons choisi la voie intradermique. Nous avons le choix entre deux procédés : la cuti-réaction et l'intradermo-réaction ; nous avons préféré cette dernière, qui nous permettait d'injecter toujours la même quantité d'ultrapeptones.

Nous avons pratiqué les intradermo-réactions à la face antérieure de l'avant-bras, à l'union du tiers moyen au tiers supérieur ; c'est une région facilement accessible et d'un examen facile, la peau y est fine, se prêtant bien à la réalisation d'une injection intradermique. Les réactions inflammatoires y apparaissent très nettement. D'autre part, cette région est moins sujette aux frottements qui pourraient influencer sur l'intensité de la réaction.

L'antigène était, nous le rappelons, une solution d'ultrapeptones d'un microbe, ultrapeptones préparées suivant la technique décrite dans la première partie.

Nous avons été amenés à varier la concentration de l'antigène. Au début, nous utilisions des solutions très peu concentrées (trois unités peptoniques par centimètre cube) ; mais, étant donné les résultats illisibles obtenus, nous avons porté la concentration à dix unités par centimètre cube ; il était ensuite facile de faire varier la teneur de la solution en ultrapeptones, par de simples dilutions avec de l'eau distillée. Ainsi nous avons utilisé des antigènes titrant 7 unités pour le streptocoque et 10 unités pour le staphylocoque. (Rappelons que l'unité peptonique est la plus petite quantité de liqueur primitive capable de donner une réaction du biuret visible à l'œil nu.)

Les injections intradermiques se sont accompagnées de deux ordres de phénomènes :

- 1° une réaction immédiate banale ;
- 2° la réaction proprement dite.

1°. REACTION IMMEDIATE BANALE

Elle ne se produit qu'avec des antigènes titrant au moins cinq unités peptoniques par c.c. Avec des antigènes de sept ou dix unités, elle ne fait jamais défaut, pas même chez les malades qui quelques heures après ne réagissaient pas. Notons enfin que MM. F. Arloing, A. Dufourt, P. Etienne-Martin ne l'ont pas signalée au cours des intradermo-réactions qu'ils ont pratiquées avec des ultrapeptones de bacille typhique.

Elle se produit immédiatement après l'injection, dans les minutes qui suivent, et dure environ une heure ou deux.

Elle se présente sous l'aspect d'une plaque urticaire large comme une pièce de deux francs environ, souvent entourée d'un halo rouge. Elle ne s'accompagne d'aucun prurit, d'aucune douleur. Quand elle commence à disparaître, le halo s'efface le premier, puis le placard urticarien s'affaïsse progressivement, et au bout de deux heures au maximum il ne reste aucune trace.

Nous pensons qu'il s'agit là d'un phénomène relevant d'un choc protéique banal, auquel nous n'attribuons aucune valeur diagnostique, car elle se produit chez tous les sujets.

2° REACTION PROPREMENT DITE

C'est la seule qui nous intéresse. On peut l'observer quelques heures après l'injection, car au bout de six heures elle est déjà très apparente. Elle atteint son acmé, environ vers la 12^e heure, elle se maintient jusqu'à la 24^e heure, puis s'atténue progressivement, pour ne plus être apparente 48 heures après l'injection.

Dans les cas où nous l'avons considérée comme positive, elle atteignait de un à trois centimètres de diamètre (avec un antigène titrant de 7 à 10 unités). Mais jamais nous n'avons eu de réactions inflammatoires intenses comme dans les tuberculino-réactions ou les réactions de Schick. Très rarement elle a laissé une trace pigmentée et jamais nous n'avons eu de phénomènes généraux à la suite de l'injection.

Au bout de 24 heures environ, on observe une petite zone jaunâtre, escharrotique, juste à l'endroit où

a été poussée l'injection. A la palpation, on sent un petit nodule, douloureux à la pression. Ce phénomène est dû certainement à l'ultrapeptone, puisque un test peu concentré ne le fait pas apparaître. Il est probable que la digestion des ultrapeptones, par les diastases de l'organisme, provoque la libération de corps toxiques qui amènent l'inflammation du tissu environnant.

Étude des intradermo-réactions aux ultrapeptones de staphylocoques

La technique utilisée pour préparer la solution d'ultrapeptones, en partant de cultures sur gélose, a été décrite dans la première partie de ce travail.

Nous avons pratiqué les intradermo-réactions avec les ultrapeptones provenant de deux souches de staphylocoques :

1° une souche de virulence nulle de staphylocoque doré anciennement pathogène ;

2° une souche très virulente de staphylocoque doré.

Nous donnerons les résultats obtenus avec chacune de ces souches.

Ces intradermo-réactions ont été faites avec des antigènes titrant au début trois unités peptoniques par centimètre cube. Nous avons reconnu cette concentration comme trop faible, nous l'avons alors portée à 10 unités. Nous injections ainsi environ 3 unités peptoniques à chaque malade.

Les réactions ont été recherchées sur des sujets présentant les infections suivantes :

a) ostéomyélites aiguës et chroniques ;

b) furunculoses et abcès à staphylocoques (panaris, si souvent dus à ce germe) ;

c) maladies diverses causées par un tout autre germe que le staphylocoque, notamment des cancéreux ;

d) à chaque série d'injections, nous recherchions un sujet non infecté, c'est-à-dire des malades hospitalisés pour fractures ou luxations non compliquées.

Enfin, nous avons recherché les réactions aux ultra-peptones, plusieurs fois de suite, sur le même sujet.

I. — INTRADERMO-REACTIONS AUX ULTRAPEPTONES DE STAPHYLOCOQUE DORE, SOUCHE NON VIRULENTE

a) SUJETS SAINS.

D'ores et déjà nous entrons dans la confusion. Certains sujets réagissent bien, même avec un antigène peu concentré ; d'autres ne réagissent pas du tout. Entre les deux tous les intermédiaires.

b) OSTÉOMYÉLITES.

Nous n'avons qu'un seul cas d'ostéomyélite aiguë due au staphylocoque, mais le résultat fut très net : il n'y eut pas la moindre réaction.

Par contre, il nous a été permis d'observer de nombreux cas d'ostéomyélite chronique. Au fur et à mesure que la maladie évolue vers la guérison, la réaction, nulle à la période d'état, devient très lentement positive. De même, dans un cas de staphylococcémie dont le diagnostic bactériologique avait été fait, la réaction fut très nettement positive au moment de la convalescence.

c) FURONCULOSE. ABCÈS A STAPHYLOCOQUES.

Dans les cas de furonculose passagère, nous obtenons des réactions positives, mais dans les cas de furonculose subintrante elles sont négatives.

Avec les abcès (ceux que nous avons observés étaient tous bénins), nous avons toujours eu des réactions positives. Mais dans un cas d'abcès chez un diabétique, abcès situé dans la région mentonnière et suppurant abondamment, l'intradermo-réaction fut négative.

Les résultats furent encore positifs avec des blessures précédemment infectées, en voie de guérison, et dans lesquelles, au moment des injections, il était impossible de mettre en évidence le staphylocoque.

d) INFECTIONS A GERMES DIVERS AUTRES QUE LE STAPHYLOCOQUE. — CANCERS.

Les résultats sont très nets :

1° Si le malade présente un bon état général, la réaction est plus ou moins positive, comme pour les sujets sains ;

2° Si le malade se trouve dans un très mauvais état général, la réaction est toujours négative.

II. — INTRADERMO-REACTIONS AUX ULTRAPEPTONES DE STAPHYLOCOQUE DORE, SOUCHE VIRULENTE

Les réactions que nous avons recherchées avec ce germe très virulent ne nous ont rien montré de nouveau, les résultats furent exactement semblables à ceux obtenus avec la souche non virulente.

EN RÉSUMÉ. Dans les cas d'infections graves sidérant les défenses de l'organisme, pas de réactions positives, et cela quelle que soit l'infection en cause.

Dans les cas de staphylococcies graves en voie de guérison, ou dans le cas d'infections bénignes, la réaction reste quelque temps positive, puis progressivement elle disparaît.

Il ne semble donc pas y avoir là une réaction spécifique, mais un simple phénomène d'allergie à une protéine microbienne, conditionné par l'état général du sujet.

Nos résultats sont semblables à ceux que le Docteur Gernez a obtenus en utilisant comme antigène des corps microbiens tués (1). Lui aussi a vu l'intradermo-réaction négative à la période aiguë de la maladie, devenir positive avec la guérison, après ou sans vaccination.

Mais, comme lui qui utilisait le microbe tué comme antigène, nous n'allons pas jusqu'à voir dans la réaction que nous avons faite avec des ultrapeptones, un moyen pour orienter la thérapeutique contre le staphylocoque plutôt que contre un autre germe, car n'importe quelle infection aiguë supprime tout phénomène réactif.

Tout au plus peut-on voir dans la positivité de la réaction un élément indiquant une évolution de la maladie vers la guérison.

(1) Ch. GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme. — *Thèse de Lille*, 1923-24.

Etude des intradermo-réactions aux ultrapeptones de streptocoques

Pour nous procurer la quantité de streptocoques nécessaires, nous avons dû les cultiver en bouillon T, les colonies étant trop maigres sur gélose T.

La présence de peptones du bouillon de culture pouvant faire commettre des erreurs dans l'interprétation des intradermo-réactions, les streptocoques ont été lavés en les centrifugeant à plusieurs reprises dans du sérum physiologique.

La souche provenait d'une hémoculture pratiquée dans un cas de septicémie puerpérale ; ce n'était pas un streptocoque hémolytique.

Les intradermo-réactions furent faites avec un antigène titrant 7 unités peptoniques par centimètre cube. On injectait ainsi un peu plus de 2 unités à chaque intradermo-réaction.

Comme pour le staphylocoque, nous avons choisi plusieurs sortes de sujets :

a) des sujets sains (fractures, luxations non compliquées) ;

b) des sujets atteints d'érysipèle et de septicémie à streptocoque ;

c) des suppurants polymicrobiens.

Quelques sujets furent injectés à plusieurs reprises, à quelques jours d'intervalle ; nous désirions suivre l'évolution de la réaction au cours de la maladie.

INTRADERMO-REACTIONS AUX ULTRAPEPTONES DE STREPTOCOQUE

a) SUJETS SAINS.

De nombreuses réactions furent positives, plus ou moins intenses cependant, suivant les sujets. Mais tous ont réagi au moins légèrement ; cela a une certaine importance, car on verra que les infectés ne réagissent pas du tout.

b) ERYSIPIÈLES. — SEPTICÉMIES A STREPTOCOQUES.

Dans deux cas de septicémie à streptocoque il n'y eut aucune réaction, pas la moindre trace d'inflammation. Même résultat dans un cas d'abcès périosté en pleine évolution et d'origine streptococcique.

Dans les érysipèles, à la période d'état, il n'y a aucune réaction, tout au plus est-elle très légère. Quand la défervescence doit se produire à brève échéance après l'intradermo-réaction, la réaction devient positive, pour l'être fortement après la chute de la température. Puis elle diminue progressivement.

Cependant, dans quelques cas elle ne devint jamais positive, pas même plusieurs jours après la défervescence. Dans un cas d'érysipèle à rechute vu après la dernière poussée, la réaction positive, une première fois, fut négative quelques jours après.

c) SUPPURATIONS POLYMICROBIENNES.

Ces malades étaient atteintes d'annéxites, de péritonites, d'abcès de l'ovaire, et suppuraient abondamment au moment où nous les avons observées.

Les intradermo-réactions furent toujours négatives, plusieurs même ne présentèrent pas la plus petite trace d'inflammation.

EN RÉSUMÉ. Les sujets sains présentent très souvent des réactions positives.

Les infectés par le streptocoque sont en état d'anergie complète à la période d'état, comme tous les infectés en général.

Il semble que l'organisme infecté par le streptocoque soit en état d'anergie complète, anergie qui disparaîtrait quand l'infection est jugulée. A ce moment l'organisme réagit très fortement, d'où les réactions positives obtenues.

Si nous comparons nos résultats à ceux que le Docteur Gernez a obtenus avec les corps microbiens, nous sommes en parfait accord. Il a trouvé également les sujets sains réagissant positivement dans de très nombreux cas ; les érysipélateux négatifs à la période d'état, positifs à la convalescence. De même les blessés suppurant.

Enfin nous ne pensons pas qu'en constatant une intradermo-réaction négative au streptocoque, dans une infection polymicrobienne, on doive orienter plus particulièrement la thérapeutique contre ce germe, trop de sujets sains ne réagissant pas à cet antigène.

CONCLUSIONS

1° Les intradermo-réactions aux ultrapeptones préparées en partant de cultures de staphylocoque ou de streptocoque ne donnent pas des réactions strictement spécifiques.

2° La période d'état des maladies aiguës, même non staphylococciques, s'accompagne d'une anergie complète vis-à-vis du désintégrat de staphylocoque.

De même pour le streptocoque au cours des infections dues à ce germe.

3° La guérison des streptococcies ou des staphylocies s'accompagne d'une phase où les réactions aux ultrapeptones sont intenses, traduisant un certain degré d'immunité.

4° Il résulte de ces faits que les intradermo-réactions aux ultrapeptones de ces deux germes ne peuvent être utilisées spécifiquement en clinique, car elles ne fournissent pas une certitude suffisante pour affirmer un diagnostic pathogénique, non plus que pour instituer une thérapeutique spécifique. Dans une certaine mesure, elles comportent un élément de pronostic.

CONCLUSIONS

I. — AU POINT DE VUE EXPERIMENTAL

1° La désintégration des microbes par hydrolyse montre que chaque bactérie demande un temps de digestion qui lui est propre pour amener ses protéines au stade d'ultrapeptones.

2° Les bactéries pathogènes étudiées se classent suivant leur résistance à l'hydrolyse. Dans ce classement, le bacille de Koch, le pneumocoque, le gonocoque, le streptocoque, le bacille de Loeffler, le bacille d'Eberth ont le temps de désintégration le plus long ; le staphylocoque, l'entérocoque, le bacille d'Hoffmann, le colibacille, un acido-résistant banal, le pneumobacille de Friedlander viennent ensuite avec un temps très court.

Il est à noter spécialement que le bacille d'Hoffmann et un acido-résistant banal se classent au bas de l'échelle par rapport au bacille de Koch et au bacille de Loeffler.

3° Les microbes, obligés de vivre strictement en parasites de l'homme ou des animaux, ont un temps de désintégration plus long que ceux qui peuvent vivre en saprophytes dans le milieu extérieur.

4° La différence de structure histochimique semble la base essentielle de cette résistance variable à l'hydrolyse.

II. — AU POINT DE VUE CLINIQUE

1° Les intradermo-réactions aux ultrapeptones préparées en partant de cultures de staphylocoque ou de streptocoque, ne donnent pas des réactions strictement spécifiques.

2° La période d'état des maladies aiguës, même non staphylococciques, s'accompagne d'une anergie complète vis-à-vis du désintégrat de staphylocoque.

De même, pour le streptocoque, au cours des infections dues à ce germe.

3° La guérison des streptococcies et des staphylococcies s'accompagne d'une phase où les réactions aux ultrapeptones sont intenses, traduisant un certain degré d'immunité.

4° Il résulte de ces faits que les intradermo-réactions aux ultrapeptones de ces deux germes ne peuvent être utilisées spécifiquement en clinique, car elles ne fournissent pas une certitude suffisante pour affirmer un diagnostic pathogénique, non plus que pour instituer une thérapeutique spécifique. Dans une certaine mesure, elles comportent un élément de pronostic.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ARLOING.

Vu :

LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 Novembre 1933.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE,

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE :	
Désignation des microbes	15
Etude du temps de désintégration	19
Hypothèses suscep'ibles d'expliquer les différences dans le temps de désintégration propre à chaque microbe	23
Conclusions de la première partie	29
DEUXIÈME PARTIE :	
Essais cliniques d'intradermo-réactions aux ultra- peptones	31
Technique de l'intradermo-réaction. — Différentes réactions observées	34
Etude des intradermo-réactions aux ultrapeptones de staphylocoque	37
Etude des intradermo-réactions aux ultrapeptones de streptocoque	41
Conclusions de la deuxième partie	44
CONCLUSIONS	45
